

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
(Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. Norbert Weiler)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

DER ANALGESIA NOCICEPTION INDEX (ANI) ZUR EINSCHÄTZUNG INTRAOPERATIVER  
HÄMODYNAMISCHER ÄNDERUNGEN SOWIE POSTOPERATIVER SCHMERZZUSTÄNDE

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

LARA TANEH AVERHOFF  
aus Kiel

Kiel, 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Ledowski, Royal Perth Hospital, UWA  
Anaesthesiology

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. René Rusch, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 25.11.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 30.08.2021

gez.: Prof. Dr. Norbert Weiler (Vorsitzender der Prüfungskommission)

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	ii
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	iii
Einleitung .....	1
Themeneinführung und Rationale der Studie .....	1
Herzratenvariabilität .....	1
Physiologische Grundlagen der Herzratenvariabilität .....	1
Frequenzanteile der HRV .....	4
Klinische Anwendungsgebiete der HRV im historischen Kontext.....	5
Schmerz, Nozizeption und klinische Messung.....	6
Analgesia Nociception Index (ANI) .....	7
Physiologische Grundlagen zum ANI .....	7
Klinische Anwendung des ANI.....	8
Einschränkungen der ANI Messungen.....	8
Studienziele .....	9
Ziel Studie A: intraoperative Anwendbarkeit des ANI unter Sevofluran-basierter Anästhesie.....	9
Ziel Studie B: Korrelation ANI:NRS in akutem postoperativem Schmerz.....	10
Methoden .....	11
Monitor.....	11
Technische Grundlagen der ANI-Datenerhebung.....	11
Studienaufbau .....	14
Aufbau Studie A: intraoperative Anwendbarkeit des ANI unter Sevofluran-basierter Anästhesie.....	14
Aufbau Studie B: Korrelation ANI:NRS in akutem postoperativem Schmerz .....	19
Ergebnisse.....	20
Ergebnisse Studie A: intraoperative Anwendbarkeit des ANI unter Sevofluran- basierter Anästhesie .....	20
Ergebnisse Studie B: Korrelation ANI:NRS in akutem postoperativem Schmerz.....	23
Diskussion.....	25
Zusammenfassung.....	33
Literaturverweise.....	35
Danksagung.....	41

## Abkürzungsverzeichnis

ANI.....	Analgesia Nociception Index
ASA.....	<i>American Society of Anesthesiologists</i> Risikoklassifikation
BD.....	Blutdruck
BIS.....	Bispektralindex
CVLM.....	caudale ventro laterale Medulla
EEG.....	Elektroencephalogramm
EKG.....	Elektrokardiogramm
GABA.....	Gamma-Aminobuttersäure
HF.....	Herzfrequenz
HRV.....	Herzratenvariabilität
Hz.....	Hertz
LMA.....	Larynxmaske
MW.....	Mittelwert
NIBD.....	nicht-invasiv gemessener Blutdruck
NRS.....	numerische Rating Skala
NTS.....	Nucleus Tractus solitarius
Pk.....	Vorhersagewahrscheinlichkeitswert
ROC.....	Receiver Operating Characteristic
RSA.....	respiratorische Siusarrythmie
SBD.....	systolischer Blutdruck
SD.....	<i>standard deviation</i> , Standartabweichung
SE.....	<i>standard error</i> , Standartfehler
Sek.....	Sekunden
TIVA.....	total intravenöse Anästhesie

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Einflussfaktoren der Herzratenvariabilität.....	Seite 2
Abbildung 2: Der Analgesia Nociception Index (ANI) Monitor.....	Seite 13
Abbildung 3: Flussdiagramm der intraoperativen Datenerhebungssituationen....	Seite 18
Tabelle 1: Mittelwerte (und Standardabweichungen) für Analgesia Nociception Indices, Herzfrequenz und systolischem Blutdruck vor und nach der Intubation bzw. LMA-Einlage, dem Hautschnitt und Fentanyl.....	Seite 20
Tabelle 2: Änderungsvektoren der Analgesia Nozizeption Indices, der Herzfrequenz und des systolischem Blutdruckes in n Patient*innen in Reaktion auf Intubation, Hautschnitt & Fentanylgabe.....	Seite 21
Tabelle 3: Analgesia Nociception Index während verschiedener mittels der <i>numeric rating scale</i> ermittelter Schmerzzustände.....	Seite 24

# **Einleitung**

## **Themeneinführung und Rationale der Studie**

Da Schmerz zumeist unerwünscht ist, einen starken Einfluss auf die Genesung der Patient\*innen hat [1] und über verlängerte Krankenhauszeiten einen ökonomischen Aspekt für das Gesundheitssystem darstellt, ist das Interesse an zuverlässiger objektiver Schmerzeinschätzungen groß. Der Analgesia Nociception Index (ANI) des Herstellers MetroDoloris wurde entwickelt, um perioperative Nozizeption sowie postoperativen Schmerz besser einschätzen zu können und Analgetikagaben feiner steuern zu können: Dieser Index errechnet laut Hersteller aus der Herzfrequenzvariabilität den Anteil des parasympathischen Tonus am Gesamttonus des autonomen Nervensystems und bietet damit eine kommunikationsunabhängige Einschätzung des vegetativen Stresszustandes; so kann aus ANI-Indexwerten die Wahrscheinlichkeit einer Episode hämodynamischer Reaktion als Reaktion auf einen Schmerzreiz abgeschätzt werden [2].

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um - in Ergänzung zu ANI-basierter Einschätzungen von Nozizeption und Schmerz in bestehenden Studien während total intravenöser Anästhesie - die Anwendbarkeit dieses Monitors auch während und nach Sevofluran-basierter Anästhesie zu untersuchen. ANI-Werte wurden hier intraoperativ mit Änderungen hämodynamischer Parameter und postoperativ mit der Numerischen Ratingskala (NRS) verglichen.

## **Herzratenvariabilität**

### **Physiologische Grundlagen der Herzratenvariabilität**

Kontinuierliche Anpassungsmechanismen des Organismus an die Umweltbedingungen bedingen eine nicht streng rhythmische, sondern zyklisch um einen mittleren Wert schwankende Herzfrequenz. Diese kleinsten zyklischen Schwankungen werden als Herzratenvariabilität (HRV) oder Herzfrequenzvariabilität bezeichnet [3]. Eine hohe Anpassungsfähigkeit an Belastungen spiegelt sich so in einer großen Variabilität in der Herzfrequenz wider. Die HRV lässt sich als die zeitlichen Variationen der Intervallzeit

zwischen zwei der Herzkammerdepolarisation entsprechenden R-Zacken im Elektrokardiogramm (EKG) bestimmen. Der in dieser Arbeit untersuchte Analgesia Nociception Index versucht über die Quantifizierung der HRV das sympatho-vagale Gleichgewicht einzuschätzen und hierrüber Hinweise zum aktuell vorliegenden sympathisch vermittelten Stress- und Nozizeptionszustand zu geben [4].

Gerade wegen seiner Autorhythmie steht der Sinusknoten im Gewebe des rechten Atriums unter der kontinuierlichen Kontrolle des autonomen Nervensystems, dessen zwei Gegenspieler Sympathikus und Parasympathikus die Herzfrequenz an verschiedene Bedingungen und Bedürfnisse wie physische oder geistige Aktivität, Ruhe oder Stress anpassen [5]. Darüber hinaus wirken nun verschiedene Einflussfaktoren und Schaltkreise auf die HRV ein. Abbildung 1 gibt einen Überblick über diese; im Folgenden werden die für die anschließende Diskussion wichtigsten Faktoren einzeln beschrieben.

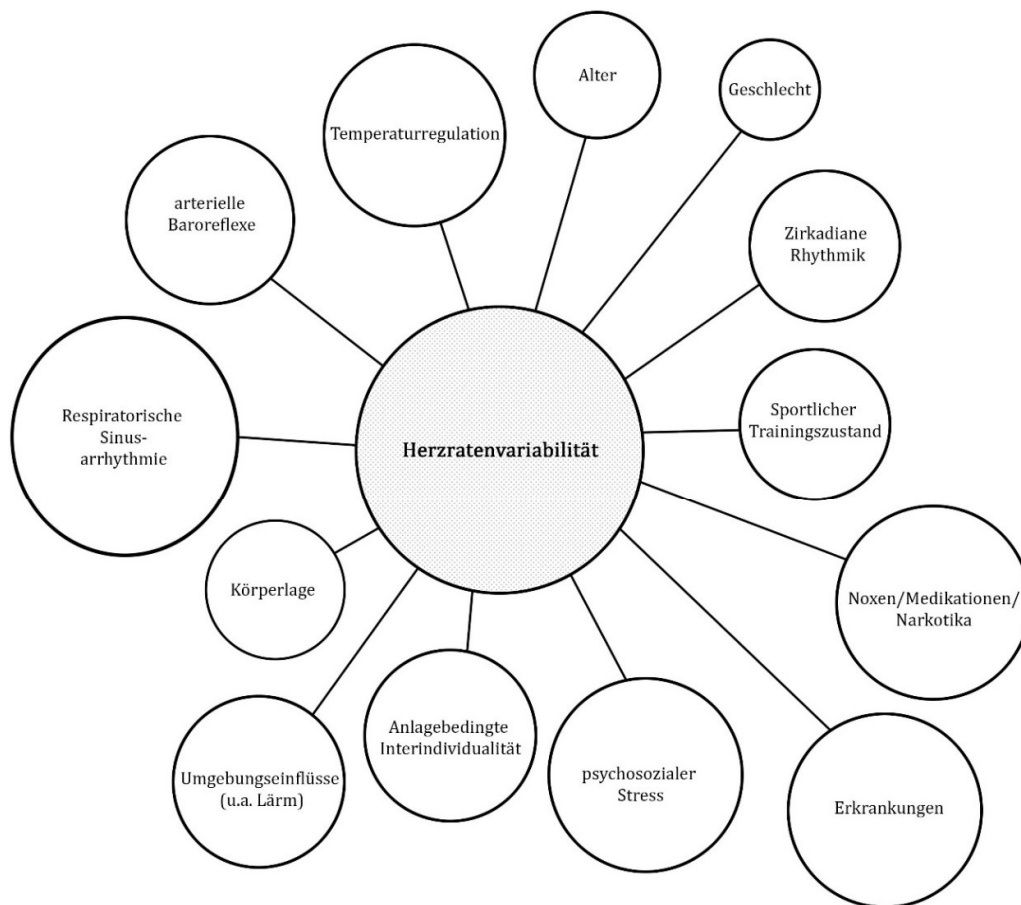


Abbildung 1: Einflussfaktoren der Herzratenvariabilität

- **Die respiratorische Sinusarrhythmie:** Die Atmung wirkt sich durch die Kopplung zentraler respiratorischer und kardialer Zentren auf die Herzfrequenz aus, sodass Atemzyklen phasengleich mit Fluktuationen des R-R-Intervalls ablaufen. Dieses kardiorespiratorische Phänomen wird respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) genannt [6]. Über eine verminderte Aktivität des Vagusnervs vermittelt sinkt der Parasympathikuseinfluss auf das Herz während jeder Einatmung, sodass die Herzfrequenz steigt. Dies resultiert in einem verkürzten R-R-Intervall. Umgekehrt verhält es sich bei jeder Ausatmung: ein erhöhter Parasympathikuseinfluss führt zu einer erniedrigten Herzfrequenz und einem verlängerten R-R-Intervall.

Dieser vagale Tonus kann nicht direkt gemessen werden. Dass stattdessen über die Schwankungen der HRV indirekt der vagale Tonus ermittelt werden kann, machen sich verschiedene Monitorsysteme - unter ihnen der ANI - zu Nutze. Da bereits vor annähernd dreihundert Jahren Hales im Jahre 1733 atemsynchrone Oszillationen der Herzfrequenz sowie des Blutdruckes feststellte [7] werden RSA und HRV fälschlicherweise oft synonym verwendet. Sie sind allerdings voneinander abzugrenzen: Die RSA stellt zwar einen großen, jedoch nicht den alleinigen Einflussfaktor auf die HRV dar [8].

- **Der Baroreflex zur Blutdruckkontrolle:** Der arterielle Baroreflex stellt einen Regelkreis zur Erhaltung des mittleren Blutdruckes durch Anpassung von Herzzeitvolumen und totalem peripheren Widerstand dar. Eine Neuronenschleife über verschiedene Kernbereiche des zentralen Nervensystems und periphere Ganglien reguliert aufbauend auf Informationen arterieller Barorezeptoren des Aortenbogens und des Karotissinus den Einfluss des autonomen Nervensystems auf den Sinusknoten und die Vasokonstriktion, sodass die Registrierung eines erhöhten arteriellen Druckes letztendlich in einem verminderten Sympathikotonus resultiert. Umgekehrt resultiert ein erniedrigter arterieller Blutdruck in einer Verstärkung des Sympathikotonus [9,10]. Baroreflex-vermittelte kontinuierliche Anpassungen des Blutdruckes bedingen also vermutlich ebenfalls feine Schwankungen des vegetativen Nervensystems und wirken sich somit auf die HRV aus.
- **Temperaturregulation:** Von Oszillationen des R-R-Intervalls mit sehr geringer Frequenz (*very low frequencies, VLF*) wird angenommen, dass sie zur Temperaturregulation dienen. Sie können verstärkt bei Hypothermie im Körperkern gemessen werden [11].



- **Alter:** Die HRV nimmt bei älteren Menschen ab [12].
- **Geschlecht:** Frauen zeigen im Verhältnis eher höherfrequente, dem Parasympathikus zugeordnete, Oszillationen der HRV als Männer [12].
- **Zirkadiane Rhythmik:** Langzeit-24h-Messungen der HRV zeigen ein zirkadianes Muster mit vermehrten niederfrequenten Oszillationen tagsüber und verstärkten höherfrequenten, dem Parasympathikus zugeordneten, Oszillationen nachts [4].
- **Sportlicher Trainingszustand:** Ausdauertrainierte haben eine verminderte Ruhe-HF und eine höhere HRV [13]
- **Diverse Erkrankungen (z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus)** [14]
- **Regelmäßige Exposition zu Noxen (Alkohol, Tabak, illegale Drogen) oder Medikationen, Narkotika oder neurotoxische Schafstoffe** [13]
- **Psychosozialer Stress und emotional-kognitive Interaktion** [13]
- **Anlagebedingte Interindividualität** [13]
- **Umgebungseinflüsse (Lärm, Lufttemperatur, Luftdruck, Luftfeuchtigkeit)** [13]
- **Körperlage** [14]

Es lässt sich also zusammenfassen, dass neben dem autonomen Nervensystem auch noch vielfältigste weitere Faktoren die HRV beeinflussen.

### **Frequenzanteile der HRV**

Die Oszillationen (in Hz) um eine mittlere Herzfrequenz schwanken in Amplitude und Frequenz. Die Gesamtheit der Oszillationsfrequenzen kann mittels der Spektralanalyse in einzelne Frequenzbereiche eingeteilt werden; das Gesamtspektrum dieser Variabilität wird für die HRV meist in drei, gelegentlich auch in vier, Frequenzbändern angegeben: *high frequencies*, *low frequencies*, *very low frequencies* und gelegentlich auch *ultra low frequencies* [4].

Der **high-frequency-Bereich** enthält Frequenzen der Herzfrequenzfluktuation von 0,15 bis 0,4Hz und wird vorwiegend vagalem Einfluss zugeordnet. Einen großen Anteil des Einflusses in diesem Frequenzbereich trägt die Atmung mittels der vagal vermittelten respiratorischen Sinusarrhythmie [4].

Der **low-frequency-Bereich** der HRV liegt zwischen 0,04 und 0,15Hz und wird von vielen Autoren als Einflussbereich von sympathischer und parasympathischer Aktivität gemeinsam [3, 16] angesehen. Von manchen Autoren wird er auch als Einflussbereich des reinen Sympathikotonus verstanden [17] oder als Einflussbereich des Barorezeptorreflexes [18] angesehen.

Gemeinsam bilden diese *high- und low-frequency*-Oszillationen allerdings nur 5% der gesamten Variabilität, die hauptsächlich **von very-low frequencies und ultra-low frequencies** bestimmt wird [4]. Das physiologische Korrelat dieser 95 % der Gesamtvariabilität bestimmenden Oszillationen ist nicht vollständig bekannt. Vom very-low-frequency-Bereich mit sehr langsamen Frequenzen unter 0,04 Hz wird angenommen, dass er Einflüsse der Thermoregulation [11] widerspiegelt.

### **Klinische Anwendungsgebiete der HRV im historischen Kontext**

Nachdem die HRV zunächst nur zeitabhängig analysiert wurde, ermöglichte die Entwicklung frequenzabhängiger Analysemethoden die Aufgliederung des Gesamtspektrums der Variabilität in einzelne Frequenzbereiche und damit eine sehr viel genauere Analyse der HRV.

Das klinische Interesse an HRV stieg an, nachdem Hon und Lee 1965 entdeckten, dass eine veränderte fetale HRV intrauterinen Stress voraussagte [19]. In den 70er-Jahren wurde die HRV als Marker der autonomen Neuropathie in Diabetespatient\*innen [20] und als Prognosefaktor nach Myokardinfarkt [21] klinisch etabliert. Neben diesen drei wichtigen und anerkannten Anwendungsbereichen wird eine reduzierte HRV weiterhin in der Arbeits- und Stressmedizin u.a. zur Beanspruchungsanalyse [13] und in der Neurologie zur Beurteilung der Tetraplegie [22] verwendet.

Die Eingabe von „heart rate variability“ in der Pubmed-Suchmaschine führt zu 48.684 Ergebnissen [23] und spiegelt das breite wissenschaftliche wie klinische Interesse am Konzept der HRV wider.

Schmerz und HRV stellt eine Verknüpfung dar, der in den letzten Jahren viel Aufmerksamkeit zukam.

## **Schmerz, Nozizeption und klinische Messung**

Das Erleben von Schmerz entsteht im Stufenprozess: aus sensorischer peripherer Nozizeptorempfindung als Reaktion auf einen mechanischen, thermischen oder chemischen Reiz entsteht durch Modulation auf verschiedenen spinalen und zerebralen Ebenen eine bewusste Erfahrung mit emotionaler, affektiv-motivationaler Färbung [24]. Schmerz setzt somit Bewusstsein voraus [25] und bedarf Kommunikationsfähigkeit zur Quanti- und Qualifizierung. Wesentlich ist, dass die emotionale Komponente des Schmerzerlebnis subjektiv wahrgenommen wird und dementsprechend von außen nicht objektiv einschätzbar ist. Diese Subjektivität des Schmerzerlebnisses ist zudem durch kulturelle, kognitive, psychologische und umgebungsabhängige Faktoren beeinflusst.

Nozizeption hingegen ist der neuro-(patho-)physiologische Prozess des Codierens und Verarbeitens von Schmerzreizen, welcher der bewussten Wahrnehmung voran geht [26]. Schmerz - besonders chronischer - kann von psychosomatischen und sozio-psychologischen Einschränkungen der Lebensqualität, über Wundheilungsstörungen und verlängerter Krankenhausaufenthaltsdauer [27] bis zu höherer Mortalität [28] das Leben bedrohen sowie das Gesundheitssystem ökonomisch belasten. Um Schmerz bzw. Nozizeption zu reduzieren und die o.g. Auswirkungen zu verhindern zu können, muss Schmerz bzw. Nozizeption zunächst erkannt und quantifiziert werden. In der klinischen Praxis werden hier verschiedene Methoden verwendet: Generell werden subjektiv von Patient\*innen angegebene und vom medizinischen Personal bestimmte Methoden zur Schmerz- bzw. Nozizeptionsbestimmung unterschieden. Die subjektive Selbsteinschätzung der Schmerzintensität durch die Patient\*innen wird allgemein als valideste Maßnahme angesehen [29] und mittels Skalen wie der numerische Rating Skala (NRS), der visuellen Analog Skala oder der Verbalen Rating Skala erhoben. Jede dieser Skalen ist valide und verlässlich mit der höchsten Sensitivität für die NRS [30]. Die Anwendbarkeit beschränkt sich jedoch auf kommunikativ unbeeinträchtigte Patient\*innen. Hieraus resultiert ein großes Interesse objektiv anwendbare Methoden zu entwickeln um Nozizeption auch in nicht-kommunikationsfähigen weil sedierten,

anästhesierten, ventilierten, desorientierten, motorisch oder kognitiv beeinträchtigten Patient\*innen sowie Neugeborenen und Kleinkindern einschätzen zu können.

Während die Intensivmedizin vielfach u.a. Behavioural Pain Scores zur Einschätzung angewendet, werden intraoperativ traditionell Änderungen der hämodynamische Parameter Herzfrequenz und Blutdruck zur Einschätzung von Nozizeption verwendet und als Analgetikaindikationen oder Therapieerfolg angesehen. Da die Quantifizierung von Nozizeption schwer möglich ist, wird auf vielfachem Wege versucht die Reaktion bzw. Folge auf Nozizeption zu messen. Den meisten Methoden liegt die Messung der Zunahme sympathischer Aktivität bzw. der Abnahme parasympathischer Aktivität zugrunde - Beispiele stellen u.a. die Messung der Hautleitfähigkeit [31], der Surgical Pleth Index [32] oder die Pupillometrie [33] dar. Der Bispectral Index zeigt auf Basis des Elektroencephalogramms (EEG) die Anästhesietiefe [34] und kann bei geringer Anästhesietiefe auch auf Schmerzreize reagieren [35]. Einen weiteren auf EEG und Elektromyogramm basierenden Monitor stellt qNOX dar, der die Wahrscheinlichkeit einer motorischen Antwort auf einen Schmerzreiz angeben soll [36].

## **Analgesia Nociception Index (ANI)**

### **Physiologische Grundlagen zum ANI**

Der auf Grundlage des EKG-Signals errechnete von 0 bis 100 reichende dimensionslose ANI-Index soll den Anteil des parasympathischen Nervensystems am vegetativen Einfluss auf die HRV – und somit auf den Gesamtorganismus - widerspiegeln.

Unter der Annahme, dass Stress und Schmerzreize zu einer Abnahme des Parasympathikus im vegetativen Gleichgewicht und darüber über das verminderte Ausmaß der parasympathisch regulierten respiratorischen Sinusarrhythmie im *high-frequency*-Bereich (0.15-0.5Hz) der HRV führen, kann im Rückschluss über die Bestimmung der HRV indirekt eine Aussage über den Parasympathikustonus getroffen werden.

Im ANI-Index signalisieren höhere Werte ein Überwiegen des Parasympathikus im autonomen Gleichgewicht und damit eine geringere Wahrscheinlichkeit von Schmerz oder Nozizeption, während niedrige ANI-Werte über einen relativ geringeren

Parasympathikuseinfluss eine größere Wahrscheinlichkeit von Schmerz oder Nozizeption anzeigen sollen.

### **Klinische Anwendung des ANI**

Laut Hersteller wurde ANI entwickelt zur

- Verbesserten Titrierung von Opiaten und darüber Vermeidung von unerwünschten Opiatfolgen wie Bradykardie oder Hypotension [37] sowie zur
- Erkennung anstehender hämodynamischer Änderungen wie Tachykardie und Blutdruckanstieg sowie zur Einschätzung des postoperativen Schmerzniveaus [38].

### **Einschränkungen der ANI Messungen**

Die ANI-Messung beruht auf der Annahme der Stärke des parasympathischen Einflusses der atmungsbedingten RSA auf den autorhythmogenen Sinusknoten und ist deswegen explizit auf einen autorhythmogenen Sinusrhythmus, eine physiologische vegetative Innervation des Herzen und eine regelmässige Atmung angewiesen.

Laut Hersteller können die ANI-Messungen in Situationen, in denen die am Sinusknoten ankommenden autonomen Informationen aus verschiedenen Gründen nicht den wahren Aktivitätsstatus des parasympathischen Nervensystems repräsentieren, nicht interpretiert werden. Dies beinhaltet laut Herstellerfirma folgende Situationen [39]:

- **Apnoe**, inklusive der durch Intubation verursachten kurzen Apnoe
- **Arrhythmien**, da diese eine Variabilität in sich selbst bedeuten
- **Atemfrequenzen unter 9/min**
- **Fehlender Sinusrhythmus**
- **Gabe von den Sinusknoten beeinflussenden Medikamenten** (z.B. Atropin oder Glycopyrrolat etc.).
- **Herzschrittmacher**

- **Herztransplantate** sowie
- **Irreguläre spontane Atmung** (z.B. während Sprachbildung, Lachen oder Husten der Patient\*innen) sowie
- **Variable Tidalvolumen** während der 64-sek-Messperiode.

## **Studienziele**

Sowohl der Hersteller als auch diverse Studien u.a. von Jeanne et al. [40] sowie Gruenewald et al. [41] beschrieben die Reaktion des ANI primär während total intravenöser Anästhesie (TIVA). Die vorliegende Studie legt nun einen Schwerpunkt auf die Anwendung der ANI während und nach Sevofluran-basierter Anästhesie.

### **Ziel Studie A: intraoperative Anwendbarkeit des ANI unter Sevofluran-basierter Anästhesie**

In 30 Patient\*innen sollte die Assoziation zwischen klinisch etablierten Parametern der Nozizeptionseinschätzung (Änderungen der Herzfrequenz und des Blutdruckes) mit den ANI-Werten unter Beantwortung folgender Fragen untersucht werden:

- Wie reagiert ANI im Vergleich mit klinisch etablierten Nozizeptionsparametern auf die Intubation bzw. die Einlegung einer Larynxmaske?
- Welchen Einfluss hat der Hautschnitt auf ANI im Vergleich mit klinisch etablierten Nozizeptionsparametern?
- Lässt sich der Effekt einer Einzeldosis Fentanyl mittels ANI darstellen?
- Mit welcher Vorhersagewahrscheinlichkeit (Pk) kann ANI klinisch etablierte Nozizeptionsparameter voraussagen?
- In welchem zeitlichen Zusammenhang stehen Änderungen des ANI zu hämodynamischen Reaktionen? Ist ANI in der Lage im Sinne eines „Feuermelder-Effektes“ eine anstehende hämodynamische Reaktion frühzeitig zu melden?

## **Ziel Studie B: Korrelation ANI:NRS in akutem postoperativem Schmerz**

Die von 120 Patient\*innen auf einer NRS angegebenen postoperativen Schmerzstärken wurden mit zeitgleich gemessenen ANI-Indexwerten unter der Beantwortung folgender Fragen verglichen:

- Wie korrelieren ANI-Werte mit subjektiver Schmerzwahrnehmung auf der NRS?
- Wie hoch ist die Sensitivität sowie die Spezifität des ANI-Indexes zur Unterscheidung verschiedener subjektiv angegebener Schmerzzustände?

# Methoden

## Monitor

Beide Studienteile wurden am Royal Perth Hospital, Wellington St, Perth, WA 6000, Australien, mit einem kommerziell erwerbbaaren Analgesia Nociception Monitor V1 durchgeführt, der von Becor Medical Solution – dem australischen Vertreiber des ANI-Monitors - als Leihgabe inklusive der genutzten Elektroden zur Verfügung gestellt wurde.

## Technische Grundlagen der ANI-Datenerhebung

Im Folgenden wird die Generierung des dimensionslosen ANI-Index von 0 bis 100 aus den EKG-Daten beschrieben [42, 43]:

**RR-Serien-Akquisition:** Mittels zweier Elektroden wird mit einer Datenrate von 250Hz ein EKG erhoben. Ein R-Zacken-Identifizierungs-Algorithmus [44] unterscheidet R-Zacken von Artefakten. Die Zeitintervalle zwischen zwei R-Zacken des EKG werden als RR-Werte bestimmt. Diese einzelnen RR-Werte werden zu einer RR-Serie zusammengefügt. Da die Genauigkeit der RR-Werte bei +/- 4ms liegt, wird die RR-Serie mittels eines linearen Interpolationsalgorithmus auf eine Datenrate von 8Hz umgepolt, um der Messung geschuldete Variabilitäten auszuschließen.

**Fensterung und Normalisierung der RR-Serie:** Die RR-Serie wird durch ein 64-Sekunden-Fenster betrachtet, das sich mit neugenerierten Werten über die Datenachse schiebt. Da die Daten mit einer Frequenz von 8Hz vorliegen, enthält das 64-Sekunden-Fenster 512 Datenpunkte.

Um Werte frei von Patient\*innen-abhängigen Variabilitäten zu generieren werden die Daten innerhalb jedes 64-Sekunden-Fensters normalisiert. Zunächst wird aus den RR-Werten ( $RR_i$ ) innerhalb des Fensters der Mittelwert  $M$  errechnet, wobei  $N$  die Anzahl der Werte innerhalb des Fensters darstellt:

$$M = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (RR_i)$$

Im folgenden Schritt wird der Mittelwert  $M$  von jedem einzelnen Wert innerhalb des Fensters subtrahiert:



$$RR_i = (RR_i - M)$$

Die entstehende RR-Serie wird dann für die Normwert (S) Berechnung verwendet:

$$S = \sqrt{\sum_{i=1}^N (RR_i)^2}$$

Im letzten Schritt der Normalisierung wird dann jeder Wert durch den Normwert S geteilt:

$$RR_i = \frac{RR_i}{S}$$

**Filterung der RR-Werte:** Innerhalb jedes Fensters werden die Daten mittels der *wavelet Transformation* gefiltert [45]. Diese Transformation wird verwendet, um bestimmte Frequenzbereiche aus einem gemischten Signal mittels einer Spektralanalyse zu isolieren. Konkret werden die Fluktuationen der Herzfrequenz analysiert, die denn eine Beurteilung der sympathovagalen Balance ermöglichen. Die wavelet Transformation ermöglicht es, Bereiche innerhalb der RR-Serie zu erkennen, deren Frequenzoszillationen in den *high-frequency*-Bereich zwischen 0.15 und 0.5Hz fallen und somit verstärkt unter Einfluss des Parasympathikus stehen.

**ANI-Berechnung mittels AUC der gefilterten RR-Serie:** Die gefilterte RR-Serie wird nun graphisch aufgetragen und auf dem ANI-Monitor angezeigt. Die Fläche der Kurve wird durch automatische Erkennung der Minima und Maxima und deren Verbindungen vom Monitor berechnet. Das 64sek-Fenster wird in 4 Unterfenster aufgeteilt zu je 16sek aufgeteilt, sodass die Gesamtfläche der Kurve in 4 Unterflächen aufgeteilt wird. Die kleinste dieser Flächen wird als  $AUC_{min}$  definiert. ANI wird aus diesem Anteil der Gesamtfläche mittels folgender Formel berechnet und kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen:

$$ANI = 100 \times \frac{\alpha \times AUC_{min} + \beta}{12.8}$$

wobei  $\alpha = 5.1$  und  $\beta = 1.2$  vom Hersteller bestimmt wurden um den visuellen Eindruck des Atmungseinflusses auf die RR-Serie und die Werte ANI-Index aneinander anzupassen.

Auf dem ANI-Monitor werden die ANI-Werte als Mittelwert der letzten 64 Sekunden als (ANI<sub>i</sub>, i=instantaneous) in einer gelben Kurve und numerisch in gelber Schrift und als Mittelwert der letzten vier Minuten (ANI<sub>m</sub>, m= mean) analog in orange angezeigt.

**Interpretation der ANI-Kurve:** Zur Interpretation der Kurve gilt sowohl visuell-graphisch als auch rechnerisch: Je größer die Fläche der Kurve, desto größer der angenommene Parasympathikotonus-Anteil im autonomen Gleichgewicht, desto höher der ANI-Wert.

Ein Schmerzreiz führt über eine Abnahme des Parasympathikotonus zu einer Abnahme des *high-frequency*-Anteils der HRV und damit einer Verkleinerung der Kurve. Durch die Ermittlung des ANI-Wertes als Mittelwert der letzten 64 Sekunden zeigt sich dieser Reiz als Abnahme der ANI-Werte mit einer Zeitverzögerung von 20 bis 30 Sekunden.



**Abbildung 2:** Der Analgesia Nociception Index (ANI) Monitor.

*Oberer Graph:* Darstellung von ANI<sub>i</sub> in Gelb sowie ANI<sub>m</sub> in Orange, links als Kurve über die Zeit, rechts daneben als momentane Indexwerte.

*Mittlerer Graph:* Die aus dem EKG-Signal entnommene gefilterte RR-Serie als Kurve,

die durch Flächenberechnung in ANI-Indexwerte umgewandelt wird. Im ersten Kurventeil zeigt sich durch großer Amplitude eine große AUC und darüber ein angenommener höherer Parasympathikotonus. Im zweiten Kurventeil verläuft die Kurve mit geringer Amplitude, resultiert hier in kleinerer AUC und deuten über einen hieraus errechneten niedrigen Parasympathikotonus auf einen möglicherweise vorliegenden Schmerzreiz hin. *Unterer Graph:* aktuelles EKG-Signal. [Bild: 46]

## Studienaufbau

### **Aufbau Studie A: intraoperative Anwendbarkeit des ANI unter Sevofluran-basierter Anästhesie**

Zur Untersuchung der Assoziation zwischen klinisch etablierten Parametern der Nozizeptionseinschätzung mit den ANI-Werten wurden 30 erwachsene Patient\*innen der ASA-Kriterien 1 bis 3 mit einer Allgemeinanästhesie unter Sevofluran in diese prospektive, nicht-invasive Studie (EC 2012/191, Ethikzusage am 13. 12.2012) am Royal Perth Hospital eingeschlossen. Es wurden folgende Ausschlusskriterien gewählt:

*Primär die Schmerzwahrnehmung über die Zeit beeinflussende Ausschlusskriterien*

- **Spinale/epidurale Anästhesie**
- **Einsatz einer Blutsperre**, die selbst über die Zeit Schmerz generiert [47]
- **Kontinuierliche intraoperative Infusion von Opiaten**
- **Chronische Schmerzpatient\*innen**

*Primär das Gleichgewicht des autonomen Nervensystems mit seinen Auswirkungen auf das Herz und die Hämodynamik beeinflussende Ausschlusskriterien:*

- **Medikation mit Neostigmin**, das über Hemmung der Acetylcholinesterase parasymphathikomimetisch wirkt
- **Medikation mit Atropin oder Glycopyrrolate**, die über kompetitiven Antagonismus an muskarinergen Acetylcholinrezeptoren parasymphathikolytisch wirken
- **Medikation mit Cloniden**, das als  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonist durch die Erregung der  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren der Präsynapse einen hemmenden Einfluss auf die efferenten sympathischen Fasern ausübt
- **Kontinuierliche intraoperative Infusion der sympathikomimetisch wirkenden Medikamente Ephedrin oder Metaraminol oder von**

**Katecholaminen (Adrenalin, Noradrenalin Isoprenalin, Dobutamin und Dopexamin)**

- **Nutzung eines Herzschrittmachers** oder **erfolgte Herztransplantation** und dadurch stark gedämpfte Wirkung des autonomen Nervensystems auf die Herzerregung
- Das autonome Nervensystem einschließende **Neuropathien** inklusive **unbehandeltem Diabetes** mit dem Risiko einer bestehenden diabetischen Polyneuropathie

*Primär die Hämodynamik beeinflussende Ausschlusskriterien:*

- **Medikation mit Betablockern**, da diese mit ihren blutdrucksenkenden und negativ chronotropen Eigenschaften Messparameter beeinflussen können.
- **Vermuteter intraoperativer Blutverlust von > 500ml**

*Primär die Fragestellung betreffendes Ausschlusskriterium:*

- **TIVA**, da explizit die Assoziation von ANI-Werten und klinisch etablierten Nozizeptionsparametern unter Einfluss von Sevofluran untersucht werden sollte

*Primär die Messung beeinflussende Ausschlusskriterien:*

- **Vorhofflimmern oder EKG-relevante Arrhythmien**, da hier keine sicheren ANI-Werte aus dem EKG berechnet werden können

*Primär die Patient\*innen beeinflussende Ausschlusskriterien:*

- **Allergie gegen Klebeelektroden**

30 Studienpatient\*innen wurden den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend ausgewählt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme. Zwei Klebeelektroden wurden vor der Anästhesieeinleitung in Position V1 und V5 zur Messung des Herzvektors auf der Brust der Patient\*innen angebracht und mit dem ANI-Monitor verbunden. Anästhesieeinleitung und –aufrechterhaltung wurde gemäß klinischer Routinepraxis durchgeführt und nicht durch die Studienteilnahme beeinflusst.

Die Patient\*innen erhielten 0.02mg/kg Midazolam zur Prämeditation und die Studie begann direkt vor der Anästhesieeinleitung mit Fentanyl 0.1-0.2 µg/kg und Propofol 1.5-3mg/kg. Wurde eine Muskelrelaxation benötigt, wurde Rocuronium 0.6mg/kg verwendet.

ANI-Werte wurden vom Zeitpunkt vor der Anästhesieeinleitung bis zur -ausleitung kontinuierlich durch den ANI-Monitor aufgezeichnet und gespeichert. Die Anästhesietiefe wurde mittels Bispectral Index- (BIS-) oder Entropy- (state entropy)-Messung mit Zielwerten zwischen 40 und 60 bestimmt. Blutdruck- und Herzfrequenzwerte wurden vom Standardanästhesiemonitor übernommen.

Für ANI-, Herzfrequenz- und Blutdruckwerte wurden „Baselines“ festgelegt, von denen aus später Abweichungen bestimmt wurden. Die erste Baseline in jeder\*m Patient\*in erforderte für ANIm, HF und arteriellen BD stabile Werte für mindestens 5 Minuten, für NIBD drei Messungen mit stabilen Werten im 3-Minuten-Intervall nach dem Hautschnitt. ANI-Baselines mussten über einem Indexwert von 40 liegen. Während des Operationsverlaufes konnten niedrigere Werte als neue Baseline verwendet werden, wenn diese sich für mindestens 5 Minuten stabil zeigten. Blieben die Werte nach einem Event für mindestens 5 Minuten erhöht, wurde eine neue Baseline definiert. Im Protokoll sowie auf dem ANI-Monitor wurden folgende Situationen markiert:

- Pre-Einleitung
- Anästhesieeinleitung
- Intubation/LMA-Einlage
- Post-Einleitung
- Hautschnitt
- „Baseline“
- HF-Anstieg um > 15% für > 30 Sekunden verglichen mit der Baseline
- SBD-Anstieg um > 15% für > 30 Sekunden im arteriellen Blutdruck oder bei einmaliger Messung im NIBD verglichen mit der Baseline
- ANIi-Abfälle um > 20% für > 30 Sekunden verglichen mit der ANIm-Baseline

- Fentanylgabe
- Hautnaht

Zu allen diesen Zeiten wurde HF, BD, RR, BIS bzw. Entropy, ANIm und ANIi notiert.

Nach jedem Herzfrequenz- oder Blutdruckanstieg um > 15% wurden retrospektiv die ANI-Werte in den Monitoraufzeichnungen in den vorrausgehenden 5 Minuten auf Änderungen überprüft.

Nach jedem ANI-Abfall um > 20% unter die Baseline für > 30 Sekunden wurden in den folgenden 5 Minuten HF, BD und ANIi minütlich notiert und bei jeder Fentanylgabe zum Gabezeitpunkt und nach 5 Minuten. Wurden in den 5 Messminuten nach einem ANI-Event Medikamente gegeben, wurde das Event von der Auswertung ausgeschlossen. Generell konnte ein direkt folgendes zweites Ereignis nur notiert werden, wenn die Werte vorher zur Baseline zurückkehrten oder das erste Ereignis mit bleibenden erhöhten Werten eine neue Baseline formte. Dieses zweite Ereignis musste dann die selben Kriterien erfüllen wie das erste (>15% Anstieg für SBD und HF bzw. > 20% Abfall für ANI und > 30 Sekunden) um als Ereignis notiert zu werden. Änderungen in HF, BD oder ANI nach Einzelgaben von vasoaktiven Medikamenten wie Metaraminol oder Ephedrine oder von gelegentlich verwendeten anderen Opioiden wurden nicht als Ereignis markiert. Nach solch einer Gabe mussten die Werte zunächst zur Baseline zurückkehren bevor ein neues Ereignis markiert werden konnte.

Abbildung 3 fasst im Flussdiagramm die intraoperativen Datenerhebungssituationen mit den damit verknüpften Fragestellungen zusammen.

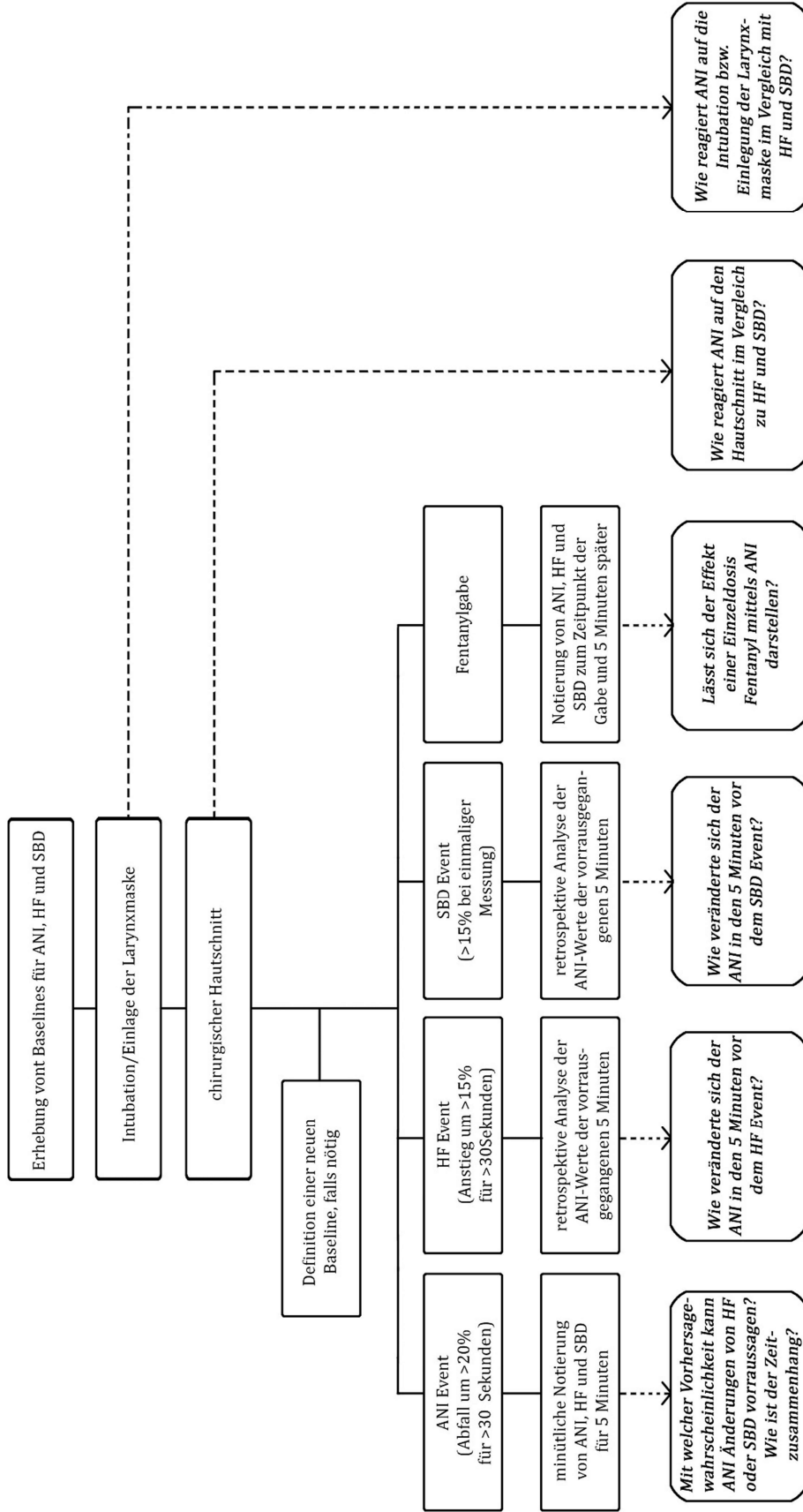


Abbildung 3: Flussdiagramm der intraoperativen Datenerhebungssituationen (untersuchte Parameter: ANI (Analgesia Nociception Index), HF (Herzfrequenz) und SBD (systolischer Blutdruck) sowie daraus resultierende Fragestellungen.

## **Aufbau Studie B: Korrelation ANI:NRS in akutem postoperativem Schmerz**

Nach Zustimmung des Ethikkommittees des Royal Perth Hospitals (EC 2012/050, Ethikusage am 23.4.2012) wurden 120 Patient\*innen mit geplanten, nicht notfallmäßigen Operationen am Royal Perth Hospital in die Studie eingeschlossen. Alle Patient\*innen erhielten eine Aufrechterhaltungsanästhesie mit Sevofluran und Fentanyl. Ausschlusskriterien entsprachen den oben beschriebenen im intraoperativen Studienteil. Studienbeginn war der Zeitpunkt der Aufnahme in den Aufwachraum. Sobald die Patient\*innen ausreichend wach waren, wurden sie von einer vom ANI-Monitor verblindeten Person gebeten ihren Schmerz auf einer NRS zwischen 0 und 10 Punkten einzuschätzen. Wurde die Schmerzstärke als NRS 0-3 angegeben, wurde die Einschätzung 10 Minuten später wiederholt. Wurde die Schmerzstärke als NRS >3 angegeben, wurden 20µg Fentanyl verabreicht und die Schmerzeinschätzung wurde in 5 Minuten Intervallen wiederholt, bis der Schmerz als NRS <4 angegeben wurde.

ANI-Messwerte wurden von einer zweiten, unabhängigen Person unmittelbar vor jeder Schmerzeinschätzung abgelesen. Angegebene Schmerzintensitäten, postoperative Übelkeit und Erbrechen, Sedierungstiefe (von -5 bei Bewusstlosigkeit bis +5 bei heftiger Erregung, wobei 0 einen wachen und ruhigen Zustand wiedergibt) sowie die verabreichte Opiatmenge wurden im ANI-Monitor als Ereignis eingegeben. Der zum Zeitpunkt jeder Schmerzeinschätzung vorherrschende systolische Blutdruck, die Herzfrequenz sowie die Atemfrequenz wurden notiert.

Für den Vergleich der mittleren ANI-Werte zwischen verschiedenen Schmerzzuständen (kein Schmerz: NRS 0; leichter Schmerz: NRS 1-3; moderater Schmerz: NRS 4-5; starker Schmerz: NRS 6-10) wurde ein lineares gemischtes Model verwendet, um die zwischen Patient\*innen schwankende Anzahl der Messwiederholungen mit einzubeziehen. Alle Daten wurden mittels des K-S-Tests auf Normalverteilung getestet und sind als Mittelwert mit Standardabweichung oder Median mit Perzentilen angegeben. Spearmans Rangkorrelationskoeffizient wurde verwendet um die Korrelation zwischen ANI- und NRS-Werten zu untersuchen. Mittels einer Receiver Operating Characteristic (ROC) wurde die Sensitivität sowie die Spezifität des ANI-Indexes zur Unterscheidung verschiedener Schmerzzustände ermittelt.



## Ergebnisse

### Ergebnisse Studie A: intraoperative Anwendbarkeit des ANI unter Sevofluran-basierter Anästhesie

Daten von 30 Personen (22 Männer und 8 Frauen im Durchschnittsalter  $42 \pm 18$  Jahre, mit einem Durchschnittsgewicht von  $83 \pm 24$  kg sowie einer Durchschnittsgröße von  $172 \pm 9$  cm) wurden analysiert. Die Daten wurden während verschiedener orthopädischer (n=15), allgemeiner (n=12), urologischer (n=2) Chirurgie sowie Verbrennungschirurgie (n=1) erhoben.

**Reaktion auf Intubation/LMA-Einlage, Hautschnitt und Fentanylgabe:** Durch die Intubation bzw. LMA-Einlage sanken die ANIm- und ANIi-Werte im Vergleich zur Baseline und die HF und BD-Werte stiegen an. Die gleichen Auswirkungen auf ANIm, ANIi, HF und SBD zeigten sich durch den Hautschnitt. Im Gegensatz dazu zeigte eine Fentanylbolusgabe nach 5 Minuten einen Anstieg der ANI-Werte und einen Abfall von HF und SBD (Tabelle 1).

Tabelle 1

Mittelwerte (und Standardabweichungen) für Analgesia Nociception Indices (ANIm und ANIi), Herzfrequenz (HF) und systolischen Blutdruck (SBD) vor und nach der Intubation bzw. LMA-Einlage, dem Hautschnitt und Fentanylgabe. \*\*P<0,001; \*P<0,05 (im Vergleich zur Baseline vor der Intervention).

		ANIm	ANIi	HF	SBD
Intubation/ LMA	Pre	55.5 (16,2)	52.4 (19.8)	77.4 (17.5)	116.8 (19.8)
	Post	41.6 (11,5)	33.0 (11.9) **	89.7 (23.0) **	139.6 (34.9) **
Hautschnitt	Pre	62.7 (15,5)	62.7 (18.7)	72.4 (16.2)	98.9 (13.8)
	Post	50.1 (9,9)	37.9 (13.7) **	78.1 (18.2) **	109.1 (16.1) **
Fentanylgabe	Pre	54.6 (15,2)	53.3 (17.9)	78.8 (15.0)	118.3 (15.2)
	Post	60.1 (15,4)	59.4 (18.7)*	73.8 (14.9) **	109.4 (15.6) **

Obwohl sich die Mittelwerte der hier untersuchten Parameter im Vorher-Nachher-Vergleich deutlich unterschieden, wiesen nicht alle Patient\*innen in ihrem individuellen vorher-nachher-Datenpaar den gemittelten Trend auf. Hieraus lässt sich schließen, dass keiner der Parameter grundsätzlich immer in der klinisch erwarteten Weise reagiert. Tabelle 2 zeigt die Änderungsvektoren der individuellen vorher-nachher-Datenpaare.

Tabelle 2

Änderungsvektoren (↑ Anstieg; ↓ Abfall) der Analgesia Nozizeption Indices (ANIm und ANIi), der Herzfrequenz (HF) und des systolischen Blutdruckes (SBD) in n Patient\*innen in Reaktion auf Intubation bzw. LMA-Einlage, Hautschnitt und Fentanylgabe.

	ANIm	ANIi	HF	SBD
Intubation/LMA	↑ 1	↑ 4	↑ 13	↑ 11
	↓ 16	↓ 12	↓ 3	↓ 6
	---	1 unverändert	1 unverändert	---
	13 fehlende Messwerte	13 fehlende Messwerte	13 fehlende Messwerte	13 fehlende Messwerte
Hautschnitt	↑ 3	↑ 2	↑ 23	↑ 21
	↓ 24	↓ 26	↓ 5	↓ 4
	2 unverändert	1 unverändert	1 unverändert	4 unverändert
	1 fehlender Messwerte	1 fehlender Messwerte	1 fehlender Messwerte	1 fehlender Messwerte
Fentanylgabe	↑ 22	↑ 20	↑ 5	↑ 5
	↓ 10	↓ 12	↓ 23	↓ 27
	---	---	4 unverändert	4 ---

**ANI-Ereignisse:** Insgesamt wurden in den 30 Patient\*innen 95 intraoperative ANI-Ereignisse mit einem Abfall der ANI-Werte um >20% für >30 Sekunden von der zuvor etablierten Baseline identifiziert.

Bei 61 dieser Ereignisse zeigte sich in den 5 auf diesen ANI-Abfall folgenden Minuten ein

genereller Anstieg der HF; einen HF-Anstieg von >10% ließ sich in nur 16 Ereignissen (17% aller ANI-Ereignisse) beobachten. In diesen 16 Fällen zeigte sich eine durchschnittliche Zeitdifferenz von 2,4 min zwischen ANI-Abfall und HF-Anstieg von >10%.

In 78 ANI-Ereignissen wurde in den 5 auf einen ANI-Abfall folgenden Minuten ein genereller Anstieg des SBD registriert, wobei in 46 Fällen (48% aller ANI-Ereignisse) dieser SBD-Anstieg > 10% betrug. In diesen Fällen zeigte sich eine durchschnittliche Zeitdifferenz von 1,9 min zwischen ANI-Abfall und SBD-Anstieg von >10%.

**HF/SBD Ereignisse:** Innerhalb aller 30 Patient\*innen wurde nur ein intraoperativer HF-Anstieg registriert, der nicht von einem vorausgegangenem ANI-Ereignis begleitet war. In diesem Fall lag der niedrigste für >30 Sekunden vorliegende ANI<sub>i</sub> in den vorausgegangen 5 Minuten bei dem Indexwert 46, was in diesem Fall der Baseline entsprach.

Insgesamt wurden 14 intraoperative SBD-Anstiege um > 15% ohne ein ANI-Ereignis in den voraus gegangenen 5 Minuten registriert. Die ANI<sub>m</sub>-Werte (MW (SD)) lagen zum Zeitpunkt des SBD-Anstieges bei 58 (15), die ANI<sub>i</sub>-Werte bei 61 (14). In den voraus gegangenen 5 Minuten lag der niedrigste ANI<sub>m</sub>-Wert (MW (SD)) bei 53 (10) und der niedrigste ANI<sub>i</sub>-Wert bei 49 (9). Dies stellte eine durchschnittliche Abweichung der Werte von der Baseline um -9 (11)% für ANI<sub>m</sub>- Werte und -16 (12) % für ANI<sub>i</sub>-Werte dar.

**Vorhersagewahrscheinlichkeit des ANI für relevante hämodynamische Änderungen:** Obwohl wir insgesamt viele ANI-Ereignisse mit ANI<sub>i</sub>-Abfällen von > 20% für > 30sec messen konnten, wurden nur wenige von ihnen von relevanten hämodynamischen Änderungen begleitet. Hieraus ergab sich relativ niedrige Vorhersagewahrscheinlichkeiten (Pk) von 0,61 (SD 0,09) für den ANI zur Vorhersage relevanter (>10%) HF-Änderungen und 0,59 (SD 0,06) für SBD-Änderungen.

## **Ergebnisse Studie B: Korrelation ANI:NRS in akutem postoperativem Schmerz**

In die Analyse gingen Daten von 114 Patient\*innen (79 männlichen und 35 weiblichen) im Alter von 35 (+/- 14) Jahren ein. 6 Patient\*innen mussten wegen technischer Schwierigkeiten in der Elektrodenplatzierung oder Protokollverletzung ausgeschlossen werden. Von diesen 114 Patient\*innen wurden 816 NRS-ANI-Datenpaare im Aufwachraum im Anschluss an verschiedene Eingriffe (48 plastische Chirurgie, 38 Orthopädie, 21 generelle Chirurgie, 7 weitere) gewonnen. Die 816 Datenpaare wurden den Gruppen „kein Schmerz“ (NRS 0, n= 236), „leichter Schmerz“ (NRS 1-3, n=199), „moderater Schmerz“ (NRS 4-5, n= 168) sowie „starker Schmerz“ (NRS 6-10, n=213) zugeordnet.

Zwischen ANI- und NRS-Werten wurde eine geringe, jedoch statistisch signifikante negative Korrelation erhoben ( $\rho = - 0.075$ ;  $P < 0.05$ ). In Zuständen tiefer Sedierung wurden signifikant höhere ANI-Werte im Vergleich mit Zuständen vollen Bewusstseins gemessen: [M (SE)] bei tiefer Sedierung 73.4 (14,6) und bei vollem Bewusstsein 58.7 (15.1),  $P < 0.001$ . ANI-Werte 5 Minuten vor und nach einer Fentanylbolusgabe unterschieden sich nicht signifikant.

Generell unterschieden sich die ANI-Werte im Mittel nicht herausragend zwischen verschiedenen Schmerzzuständen (Tabelle 3). Dieses Ergebnis bleibt auch nach Anpassung der Werte an die Sedierungstiefe bestehen. Im Trend zeigten sich nichtsdestoweniger niedrigere ANI-Werte für Zustände starken Schmerzes (NRS 6-10) im Vergleich mit schmerzlosen Zuständen (NRS 0) (Tabelle 3).

Mittels Receiver operating characteristics (ROC) wurde die Sensitivität sowie die Spezifität des ANI in der Unterscheidung zwischen den zwei Extremen der Schmerzeinschätzung (NRS 0 vs. NRS 6-10) mit jeweils um die 50% beschrieben; die Fläche unter der ROC Kurve beträgt 0,434.

Tabelle 3

Analgesia Nociception Index (ANI) während verschiedener mittels der *numeric rating scale* (NRS) ermittelter Schmerzzustände.[Mittelwert M (Standartfehler SE)], \* P < 0.05 (vs. NRS 0)

NRS	ANI [M (SE)]	95% KI
0	62.9 (1.4)	60.2-65.6
1-3	59.0 (1.4)	56.3-61.7
4-5	59.1 (1.5)	56.1-62.0
6-10	59.2 (1.5)*	56.2-62.2

## Diskussion

ANI-Werte reagierten in dieser Studie intraoperativ erwartungsgemäß mit einer Zunahme der Indexwerte bei Fentanylapplikation und einer Abnahme bei Intubation/LMA und Hautschnitt; die hämodynamischen Werte reagierten auf diese Situationen ebenfalls in den meisten Fällen erwartungsgemäß. Der Vergleich von Hautschnitt und Fentanylgabe zeigt deutlich, dass sowohl ANI als auch hämodynamische Parameter beide prinzipiell in der Lage sind Nozizeption generierende wie diese lindernde Eingriffe abzubilden.

Unsere Ergebnisse stimmen somit in vielen Bereichen mit Daten anderer Studien überein - es zeigen sich jedoch auch einige Abweichungen. Jeanne et al. zeigten Reaktionen des ANI auf festgelegte Stimulationen während Propofol-/Remifentanyl-geführter Anästhesie bei laparoskopischer Chirurgie – ohne dass diese Stimulationen Reaktionen der Herzfrequenz oder des systolischen Blutdrucks hervorrufen konnten. Die Autoren schlossen daraus, dass ANI eine größere Sensitivität in der Detektion von Schmerzreizen besäße [40]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Grunewald et al, die auf tetanische Ulnarnervstimulation eine Reaktion des ANI, jedoch keine Reaktion der HF oder des SBD unter ebenfalls Propofol/Remifentanal-geführter Anästhesie fanden [41].

Im Gegensatz hierzu zeigen in unseren Ergebnissen nicht nur die ANI-Indices eine Reaktion auf die festgelegten Stimuli Intubation/LMA und Hautschnitt – sondern auch die klassischen hämodynamischen Parameter HF und SBD. Der genaue Grund für diese Ergebnisdiskrepanz liegt im Dunkeln. Allerdings erhielten die Patient\*innen der zwei oben genannten Studien TIVA, während die hier vorliegende Studie Sevofluran/Fentanyl nutzt, sodass sich die Ergebnisse zumindest teilweise durch die unterschiedliche Beeinflussung des autonomen Gleichgewichtes durch TIVA und Sevofluran erklären lassen könnten [48]. Sabourdin et al. leiten aus ihren Ergebnissen zwar auch unter Desfluran-Anästhesie bei Kindern eine höhere Sensitivität des ANI auf tetanische Nervenstimulation im Vergleich mit HF oder SBD ab – jedoch wurde eine kontinuierliche Remifentanyl Infusion verwendet, die hämodynamische Änderungen „maskiert“ haben könnte [49].

Die Autoren Upton et al. zeigten in ihrer Studie, dass ANI-geführte Analgesiebolusgabe unter Sevofluran-Anästhesie zu verringerten postoperativen Schmerzzuständen führte und schlossen hieraus, dass ANI eine Hilfestellung in der Identifizierung von

intraoperativen Nozizeptionsstimuli darstellte [50]. Diese Studie lässt einen klinischen Nutzen von intraoperativer ANI-Nutzung auch unter Sevofluran-Anästhesie vermuten; allerdings war die Studiengröße mit 50 Patient\*innen recht klein, sodass eine generalisierte Aussagekraft fraglich bleibt.

Ein sensitiver ANI wäre hilfreich in der Vorraussage und Prävention hämodynamischer Reaktionen auf Schmerzreize. Grunewald et al. betrachteten in ihrer Studie die Vorhersagewahrscheinlichkeit des ANI für plötzliche Bewegungen in Reaktion auf tetanische Nervstimulation und beschrieben einen niedrigen Vorhersagewahrscheinlichkeitswert Pk von 0,44 [41], sodass in diesem Fall ANI nicht als praxisrelevanter Vorhersagemonitor für intraoperative nozizeptionsbedingte Bewegungen angesehen werden kann. In der vorliegenden Studie beobachteten wir die Vorhersagemöglichkeit des ANI für hämodynamische Änderungen und fanden ebenfalls sehr niedrige Werte (Pk 0.61 für HF und 0.59 für SBD) und somit wenig Anhalt für klinischen Nutzen. In der Betrachtung dieser Werte muss bedacht werden, dass wir nur hämodynamische Änderungen > 10% untersuchten. Ergebnisse für jegliche Änderung (incl. <10%) hätten vermutlich zu abweichenden und eventuell signifikanteren Ergebnissen geführt. Allerdings wollten wir in dieser Studie explizit den klinischen Nutzen des ANI untersuchen – und hämodynamische Änderungen <10% werden nur unwahrscheinlich eine klinische Bedeutung haben. Nichtsdestoweniger muss auch bedacht werden, dass hämodynamische Schwankungen auch durch andere Ursachen (wie z.B. Druck auf das Operationsgebiet durch chirurgisches Handeln) unabhängig vom autonomen Gleichgewicht entstehen und somit vom ANI nicht primär detektiert werden können.

Einschränkungen im intraoperativen Teil unserer Studie finden sich weiterhin in dem breiten Patient\*innenspektrum sowie der geringen Anzahl der Studienpatient\*innen. Wir schlossen bewusst Patient\*innen aller Altersklassen mit einem breiten Spektrum chirurgischer Interventionen in die Studie ein, um die klinische Vielfalt zu repräsentieren und eine Aussage über die Anwendbarkeit des ANI im breiten klinischen Alltag treffen zu können. Verschiedene Operationslängen, eventuelle Vagusstimulation durch chirurgischen Eingriff, schwankende Beatmungsparameter, schwankende Relaxierungsgrade sowie unterschiedliche Gesamtkonzentrationen an Analgetika (intravenöser wie lokaler Applikation von chirurgischer Seite) und Hypnotika könnten

somit die Variabilität der vorliegenden Daten beeinflusst haben.

Die Patientenzahl ist unstrittig gering und bedingte sich hauptsächlich dadurch, dass wir eine Patient\*innenanzahl größer als die von Jeanne et al. (n=27) [40] und Grunewald et al. (n=25) [41] anstrebten, die von Seiten des Ethikkomitee noch als Pilotstudie (max. n=30) zulässig war. Insbesondere die Datenmenge zur Intubation ist gering, da bei 13 Patient\*innen Sensorprobleme, Indexwertschwankungen, Unerreichbarkeit der Elektrodenplatzierung vor der Lagerung oder Wünsche des OP-Teams eine Datengenerierung zur Intubation nicht ermöglichten.

Methodische Einschränkungen des intraoperativen Studienteils fanden sich in der Definition der ANI-Ereignisse, der Baselines, sowie der Blutdruckbestimmung. In den Fällen, in denen einer hämodynamische Änderung kein ANI-Ereignis von 20% Abfall von der Baseline vorrausging, ermittelten wir in der retrospektiven Analyse trotzdem einen ANI-Abfall (für SBD durchschnittlich -16%). Hieraus ergibt sich eine Einschränkung unserer Studie: die gewählte Definition eines ANI-Ereignisses als ein >20%-iger Abfall von der Baseline bedingt natürlich unsere Ereignishäufigkeit maßgeblich – eine andere Definition hätte vermutlich zu anderen Ergebnissen geführt. Die Wahl für einen Abfall von 20% ergab sich hauptsächlich aus der Studie von Jeanne et al., die zu einer hämodynamischen Reaktion durchschnittlich einen ANI-Abfall von 50 auf 40 Punkten (=20%) beschrieben [40]. Mit anderen, "sanfteren" Definitionen von Ereignissen und Baselines hätten sich eventuell Daten generieren lassen, in denen anders und signifikanter als hier vorliegend mehr als nur 17% der ANI-Ereignisse von einem HF-Anstieg und mehr als nur 48% von einem SBD-Anstieg begleitet worden wären.

Gleiches gilt natürlich für die Definition unser Baselines - abweichende Definitionen hätten vermutlich zu abweichenden Ergebnissen geführt. Zusätzlich erschwerten häufig oder extrem schwankende Werten teilweise eine genaue objektive Baseline-Etablierung - die Wahl einer neuen Baseline bei kontinuierlich schwankenden Werten konnte nicht immer streng statistisch mathematisch getroffen sondern zum Teil nur näherungsweise und intuitiv gemittelt werden.

Die dreiminütlichen BD-Messungen können kurze heftige Blutdruckanstiege verpasst haben, wenn diese in das Intervall zwischen zwei Messungen gefallen sein sollten. Durchgängige arterielle BD-Messungen hätten dies verhindern können, waren aber in unserer noninvasiven Studie nicht möglich. In dieser Studie wurde der systolische Blutdruck als Referenz verwendet - eine Nutzung des mittleren arteriellen Drucks hätte



eventuell zu abweichenden Ergebnissen geführt.

Die Beatmungsparameter wurden nicht in das Studiendesign mit einbezogen, um die klinische Anwendbarkeit des ANI-Monitors bei realistischer Variabilität der Atmungsparameter zu testen. Studien zeigten jedoch, dass Atemfrequenzen und Tidalvolumen die HRV beeinflussen und wiesen auf den kritischen Punkt der Atmungskontrolle zum akkuraten Vergleich von HRV-Interpretationen hin [51, 52]. Da im intraoperativen Studienteil die Beatmungsparameter von der\*dem Anästhesist\*in frei gewählt und verändert werden konnten und im postoperativen Studienteil die Atmung mit der Atemfrequenz nur anteilig dokumentiert wurde, könnte dieser Faktor Einfluss auf die Ergebnisse haben.

Die vorliegenden Studiendaten zum postoperativem Schmerzmonitoring weisen mit der zwar statistisch signifikanten jedoch schwachen Korrelation zwischen ANI und NRS und ohne Spezifität oder Sensitivität in der Unterscheidungsfähigkeit von ANI zwischen Schmerzextremen in eine von verschiedenen anderen Studien abweichende Richtung. Le Guen et al. publizierten einen starken Zusammenhang zwischen ANI und subjektiv angegebenem Schmerz auf einer visuellen Analogskala in bewussten Patient\*innen während Wehenschmerz [53]. Ebenfalls zu optimistischen Ergebnissen kamen Boselli et al. [54] sowie Abdullayev et al. [55], die eine gute und zuverlässige Performance des ANI in der Vorhersage direkt postoperativen Schmerzes fanden.

Der Unterschied der vorliegenden zu anderen Studienergebnissen wird am ehesten in den verschiedenen Studienbedingungen und dadurch unterschiedlichen Einflussfaktoren auf die HRV liegen: Während Le Guen et al. voll bewusste Patient\*innen während Wehenschmerzen untersuchten [53], betrachtet die hier vorliegende Studie postoperativen Schmerz nach Sevofluran-basierter Anästhesie und die Anwesenheit anästhetisch wirksamer Medikamente wird vermutlich den ANI-Score im Vergleich zu wachen Patient\*innen beeinflusst haben. Boselli et al. nutzten ANI-Werte direkt vor Extubation als Vorhersagewert für postoperativen Schmerz auf einer NRS bis 10 Minuten nach der Extubation und fanden hier eine gute Performance sowie sensitive und spezifische Vorhersagemöglichkeit des ANI für Schmerz auf der NRS entweder  $\leq 3$  oder  $> 3$  [54]. Ursache für diese – im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen – vielversprechenden Ergebnisse könnte in dem Zeitpunkt der ANI-Datenentnahme liegen: Unter der Annahme, dass vor Extubation weniger Wachheit und darüber weniger Stress

vorliegt, würde ein hier entnommener ANI-Wert über die para-/ sympathische Balance eher direkt auf Nozizeption rückschließen lassen, da weniger Einflussfaktoren auf das vegetative Gleichgewicht wirken als im Wachen. Während in der vorliegenden Studie Fentanyl genutzt wurde, kam in der Studie von Boselli et al. Remifentanyl zum Einsatz, das anders als Fentanyl auf die HRV einwirken könnte. Weiterhin wurden für Bosellis Studie Operationen mit allgemein niedrigerer Auftrittswahrscheinlichkeit von postoperativem Schmerz (Auge, Nase, Rachen oder Unterschenkel) ausgewählt, sodass der hohe negativ prädiktive Wert höherer ANI-Werte zum Ausschluss schwereren Schmerzes zumindest teilweise statistisch durch die gewählten OP-Formen bedingt sein könnte - eine Wiederholung des Studienformats mit „großen“ abdominalen oder orthopädischen Operationen wäre hier interessant.

Abdullayev et al. beschreiben in ihrer Studie prinzipiell einen recht ähnlichen Studienaufbau im Vergleich mit den vorliegenden Daten: 15 Minuten nach Ankunft im Aufwachraum nach chirurgischen Operationen, die unter Gasnarkosen und Fentanyl- oder Remifentanylgabe geführt wurden, wurden ANI- und NRS-Daten erhoben, bei denen sich eine signifikante negative lineare Beziehung fand [55]. Letztendlich verbleibt unklar, warum die Ergebnisse so von unseren divergieren; die verschiedenen Opiatnutzungen könnten einen Teil der Erklärung bieten.

Eine weitere aktuelle Studie zeigt zu den vorliegenden Daten vergleichbare Ergebnisse: Nach Sevofluran-geführter Anästhesie mit Remifentanylgabe konnte keine Korrelation zwischen zum Zeitpunkt der Extubation erhobener ANI-Werte und der NRS 10 Minuten später gefunden werden, sodass ANI sich in dieser Studie eher ineffektiv in der Vorhersage postoperativen Schmerzes zeigt [56].

Verschiedene Anästhetika mit ihren unterschiedlichen Wirkungen auf das autonome Gleichgewicht sowie auf die HRV lassen verschiedene Einflüsse auf die auf eben diesen zwei Ebenen basierende ANI-Messung vermuten – die Datenlage zeigt sich hier jedoch inkonsistent: Einige Autoren beschreiben für Sevofluran im Vergleich mit TIVA eine verstärkte sympathische hämodynamische Stressantwort [57] sowie höhere sympathische neuroendokrine Aktivität [48], während andere Studien erhöhte stress-assoziierte Hormonlevel für TIVA finden [58]. Es lassen sich ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse zu den Effekten verschiedener Anästhetika auf die HRV finden: Während Sato et al. [59] für Sevofluran wie Propofol-basierte Anästhesie die gleiche Reduktion im LF-

Anteil finden, zeigten Kanaya et al. [60] einen verstärkten Einfluss von Propofol auf den HF-Anteil der HRV.

Zusätzlich zu den Anästhetika können Aufregung, Angst oder Lärm im Aufwachraum den Sympathikotonus steigern und damit verschiedene Methoden der Nozizeptions- oder Schmerzmessung beeinflussen [36]. Da insbesondere der Einfluss negativer Emotionen auf den ANI nur schwer einschätzbar ist, lässt sich annehmen, dass der ANI-Monitor eher im Bereich der anästhesierten als der bewussten Patient\*innen von klinischer Nutzbarkeit sein kann.

Der Einfluss der irregulären Atmung bei Sprachbildung oder Husten auf ANI könnte weiterhin die Ergebnisse der postoperativen Studienteils miterklären, da das ANI-Signal ein regelmäßiges EKG-Signal ohne Ektopien sowie ein regelmäßiges Atemmuster zur Auswertung der HRV benötigt und in Zeiten ohne regelmäßige Atmung kein ANI-Wert angegeben werden kann, bzw. die Signalqualität ungenügend ist. Dies lässt sich z.B. während langer Intubation oder Valsalvamanöver beobachten und könnte auch auf Sprachbildung zutreffen.

Von technischer Seite fielen während der Nutzung des ANI-Monitors in der Datenerhebungsphase folgende technische Einschränkungen auf: Thorakotomien der linken Seite oder große Operationsgebiete im Bereich der rechten Schulter erschwerten oder verhinderten den Einsatz des ANI-Monitors, da das Operationsfeld mit der Elektrodenplatzierung kollidierte. Alternative Elektrodenplatzierungen lieferten oft inkonstante ANI-Werte. Ein relativ kurzes Kabel verbindet die zwei Elektroden, was eine optimale Elektrodenplatzierung bei adipösen Patient\*innen oder großflächigem Operationsgebiet im Thoraxbereich erschwert. Der sogenannte „Expert-Mode“ mit „Energylevel“ war zum Studienzeitpunkt nicht validiert und wurde deswegen von den vorliegenden Studien nicht verwendet.

Für beide Studienteile lässt sich vermuten, dass - da das ANI-Monitoring auf der Einflussstärke des Parasympathikus im vegetativen Gleichgewicht beruht - vom Studienaufbau nicht ausgeschlossene Erkrankungen mit primärer oder sekundärer Beteiligung des autonomen Nervensystems, wie z.B. Parkinson oder chronischer Alkoholabusus, Einfluss auf die ANI-Werte haben. Es lässt sich weiterhin annehmen, dass Patient\*innencharakteristika wie Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft und psychosozialer Stress sowie Umgebungseinflüsse wie Lärm einen Einfluss auf die ANI-

Werte haben, da der Einfluss dieser Faktoren auf die der ANI-Messung zugrundeliegende HRV beschrieben ist [12, 13, 14, 61].

Da die Messung der HRV eine attraktive sowie kosteneffektive Möglichkeit zur Evaluierung des Gesundheitszustands mit vielfachen potentiellen Einsatzmöglichkeiten ist, andererseits vielfältige Einflussfaktoren jedoch unzuverlässige und unreproduzierbare Ergebnisse liefern könnten, veröffentlichten Catai et al. 2019 eine lange Empfehlungsliste an Methoden und Techniken im Umgang mit HRV-Messungen, um Störfaktoren reduzieren oder zumindest beschreiben zu können [14]. Während in der vorliegenden Studie viele der von Catai et al. angegebenen Faktoren kontrolliert oder beschrieben wurden, liegt eine Schwachstelle der Studie im Auslassen einiger Kontrollmöglichkeiten: Es wurden keine Daten erhoben zum generellen psychosozialen Stresslevel der Patient\*innen; es wurden keine Empfehlung zur Abstinenz von Koffein, Alkohol oder extremen körperlichen Belastungen im Vorfeld der Messung ausgesprochen; Atemparameter wurden nicht beschrieben; Umgebungsfaktoren (Lufttemperatur, Luftfeuchtigkeit, Lärmereignisse), die Körperlage im postoperativen Studienteil oder die Tageszeit wurden nicht angegeben und konnten somit auch nicht analysiert werden. Gründe hierfür lagen zum Teil in Unwissenheit zum Datenerhebungszeitpunkt, zum Teil aber auch in dem Anspruch über nicht allzu große Einflussnahme auf die „Patient\*innennormierung“ eine alltagsnahe Bandbreite an menschlichen und Umweltfaktoren zur Beurteilung einer realitätsnahen klinische Anwendbarkeit des ANIs zu generieren.

Das volatile Anästhetikum Sevofluran findet wegen seiner guten Verträglichkeit und Steuerbarkeit sowie seinen geringen Nebenwirkungen im Vergleich mit anderen Gasen weltweit große Anwendung. Während ANI zunächst hauptsächlich im Kontext der TIVA-Anästhesie untersucht wurde, legten wir in dieser Studie den Schwerpunkt auf ANI während und nach Sevofluran-geführter Anästhesie. In dieser Studie konnte ANI weder mit Sensitivität noch mit Spezifität zwischen „keinem“ und „starken“ postoperativen Schmerz unterscheiden – ein klinischer Wert des ANI bei stark durch subjektive Wahrnehmung und Emotionen beeinträchtigten wachen Patient\*innen erscheint somit unter aktuellem Wissen fraglich. In anästhesierten Patient\*innen konnte ANI jedoch Schmerzreize und Opiatgaben widerspiegeln, wenn auch die Vorhersagewerte für hämodynamische Änderungen eher niedrig und unzuverlässig waren. Auf verschiedenen

Ebenen widersprüchliche und inkonsistente Forschungsergebnisse dieser und anderer Arbeiten verdeutlichen die Komplexität der Bestimmung von Nozizeption - generell und speziell mittels ANI. Die angenommene Ergebnisabhängigkeit von Untersuchungsbedingungen und Patient\*innencharakteristika legt die Notwendigkeit weiterer prospektiver Studien mit größeren Patient\*innenzahlen dar.

Insbesondere die lange Liste der Ausschlusskriterien bisheriger Studien zu ANI, die weit verbreitete Krankheitsbilder sowie häufig angewandter Medikationen enthält, und die vermutete Einflussnahme vieler Faktoren wie die genutzte Anästhesieformen, verschiedene Opiate, verschiedene Grade der Wachheit (u.a. pre-Extubation vs. post-Extubation) sowie im postoperativen Kontext Einflussfaktoren wie Übelkeit, Erbrechen, Aufregung, Angst, Lärm, lassen einen klinischen Nutzwert unter aktuellem Wissensstand für viele Patient\*innen fraglich erscheinen.

Die theoretische Grundlage des ANI ist nichtsdestoweniger vielversprechend und als mögliche klinische Hilfestellung in der Einschätzung von Nozizeption faszinierend.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Der auf der Herzfrequenzvariabilität basierende Analgesia Nociception Index (ANI) bietet einen neuen Ansatz zur kommunikationsunabhängigen Nozizeptions- und Schmerzeinschätzung. In Ergänzung zu vorangegangenen Studien während total intravenöser Anästhesie vergleicht diese Arbeit ANI-begründete Einschätzungen von Nozizeption und Schmerz während und nach Sevofluran-basierter Anästhesie intraoperativ mit Änderungen hämodynamischer Parameter und postoperativ mit der Numerischen Ratingskala (NRS).

**Methoden:** In den intraoperativen Studienteil wurden 30 Patient\*innen, in den postoperativen Studienteil 120 Patient\*innen eingeschlossen - alle erhielten Sevofluran-basierte Anästhesie. Während der Intubation bzw. Einlage der Larynxmaske, dem Hautschnitt, bei Abnahme des ANI um >20% von einer zuvor etablierten Baseline und während sowie nach Fentanylgabe wurden ANI, systolischer Blutdruck (SBD) und Herzfrequenz (HF) verglichen. Ab Aufnahme in den Aufwachraum und folgend in 5-minütigen Intervallen gaben die Patient\*innen ihre Schmerzintensität auf einer numerischen Schmerzratingskala zwischen 0 und 10 an, während gleichzeitig ANI-Werte erhoben wurden.

**Ergebnisse:** ANI fiel durch Intubation bzw. Einlage der Larynxmaske [Mittelwerte: 52 (pre) vs. 33 (post),  $P < 0.005$ ] sowie durch den Hautschnitt [Mittelwerte: 63 (pre) vs. 38 (post),  $P < 0.001$ ] und zeigte 5 Minuten nach einer Fentanylgabe erhöhte Werte [Mittelwerte: 53 (pre) vs. 59 (post),  $P < 0.05$ ].

Aus dem Zusammenhang intraoperativer ANI-Ereignissen (ANI-Abfall um >20% von der Baseline,  $n=95$ ) und darauffolgendem Anstieg der Herzfrequenz oder des systolischen Blutdruckes ergab sich eine nur geringe Vorhersagewahrscheinlichkeit einer ANI-Änderung für einen HF- oder BD-Anstieg  $> 10\%$  (Pk HF 0.61; SBD 0.59). 816 postoperative Schmerzeinschätzungen wurden ausgewertet und zeigten eine, wenn auch geringe, statistisch signifikante Korrelation zwischen den NRS und den ANI-Werten ( $\rho = -0.075$ ,  $p = 0.034$ ). Der Vergleich der Schmerzextreme (NRS 0 vs. 6-10) zeigte einen ebenfalls geringen jedoch signifikanten Unterschied der ANI-Werte (Mittelwert (Standartfehler) von 63 (1.4) für NRS 0 und 59 (1.4) für NRS 6-10 ( $p = 0.027$ ), jedoch keine klinisch anwendbare Sensitivität oder Spezifität für ANI in der Unterscheidung zwischen Schmerzextremen.

**Fazit:** ANI spiegelte verschiedene Level intraoperativer Nozizeption während Sevofluran-basierter Anästhesie wider, konnte jedoch weder intraoperative hämodynamische Änderungen sicher vorhersagen noch Zustände postoperativen Schmerzes klar unterscheiden. Inkonsistente Forschungsergebnisse dieser und anderer Arbeiten deuten auf die Komplexität der Bestimmung von Nozizeption hin. Trotz faszinierender theoretischer Grundlage des ANI lässt sich aktuell aufgrund vielfacher Ausschlusskriterien und Einflussfaktoren ein klinischer Nutzwert des ANI anzweifeln.

## Literaturverweise

- [1] **Morrison RS, Magaziner J, McLaughlin MA, et al.**, The impact of post-operative pain on outcomes following hip fracture, *Pain* 2003; 103: 303–311
- [2] „Metrodoloris: practical information note“, am 29.5.2014 eingesehen:  
[http://www.mdoloris.com/dossier\\_images/BROCHURES/Physiodoloris/Guides%20Pratiques/EN%20-%20Practical%20information%20note%20Physiodoloris.pdf](http://www.mdoloris.com/dossier_images/BROCHURES/Physiodoloris/Guides%20Pratiques/EN%20-%20Practical%20information%20note%20Physiodoloris.pdf)
- [3] **Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, et al.** Power Spectrum Analysis of Heart Rate Fluctuation: A Quantitative Probe of Beat-to-Beat Cardiovascular Control, *Science* 1981; 213: 220-222
- [4] **Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology**, Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use, *Eur Heart J.* 1996; 17(3): 354-81
- [5] **Silbernagel S, Despopoulos A.** 2001; Taschenatlas der Physiologie, Thieme Verlag, Stuttgart, S. 194
- [6] **Eckberg DL**, The human respiratory gate. *J Physiol.* 2003; 548(Pt 2): 339-52
- [7] **Hales S**, 1733; *Statistical Essays: Concerning Haemastatics; or, an Account of some Hydraulic and Hydrostatical Experiments made on the Blood and Bloodvessels of Animals.* W. Innys and R. Manby, London.
- [8] **Parati G, Mancia G, Di Rienzo M, et al.**, Point: cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation. *J Appl Physiol* (1985) 2006; 101(2): 676-682
- [9] **Lanfranchi PA, Somers VK.**, Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002; 283(4): R815-26
- [10] **Schreihöfer AM, Guyenet PG.**, The baroreflex and beyond: control of sympathetic vasomotor tone by GABAergic neurons in the ventrolateral medulla. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2002; 29(5-6): 514-21
- [11] **Fleisher LA, Frank SM, Sessler DI et al.**, Thermoregulation and heart rate variability. *Clin Sci (Lond).* 1996; 90(2): 97-103



- [12] **Liao D, Barnes RW, Chambless LE et al.**, Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability : the ARIC study, *Am J Cardiol.* 1995; 76(12): 906-912
- [13] **Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM)**, Herzrhythmusanalyse in der Arbeitsmedizin, 11/2006, entnommen am 25.7.2020: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/002-021\\_S1\\_Herzrhythmusanalyse\\_in\\_der\\_Arbeitsmedizin\\_08-2005\\_08-2010.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/002-021_S1_Herzrhythmusanalyse_in_der_Arbeitsmedizin_08-2005_08-2010.pdf)
- [14] **Catai AM, Pastre CM, Godoy MF et al.** Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Braz J Phys Ther.* 2020; 24(2): 91-102
- [15] **Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA et al.**, Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol.* 1985; 248(1 Pt 2): H151-3
- [16] **Noppen M, Dendale P, Hagers Y et al.**, Changes in cardiocirculatory autonomic function after thoracoscopic upper dorsal sympathicolysis for essential hyperhidrosis, *J Auton Nerv Syst.* 1996; 60(3): 115-20
- [17] **Malliani A, Pagani M, Lombardi F et al.**, Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991; 84: 482-492
- [18] **Goldstein DS, Benthoo O, Park MY et al.**, LF power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes, *Exp Physiol.* 2011; 96(12): 1255–1261
- [19] **Hon EH, Lee ST**, Electronic evaluation of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations, *Am J Obstet Gynecol.* 1963; 87: 814-26
- [20] **Murray A, Ewing DJ, Campbell IW et al.**, RR interval variations in young male diabetics. *Br Heart J.* 1975; 37(8): 882–885
- [21] **Wolf MM, Varigos GA, Hunt D et al.**, Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust.* 1978; 2(2): 52-3
- [22] **Wang YH, Huang TS, Lin JL et al.**, Decreased autonomic nervous system activity as assessed by heart rate variability in patients with chronic tetraplegia. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000; 81(9): 1181-4

- [23] Eingabe von „heart rate variability“ in der Pubmed-Suchmaschine, durchgeführt am 25.07.2020, Suche ohne Einschränkungen der Suchfunktionen, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Heart+rate+variability&sort=date>
- [24] **Silbernagel, S., Despopoulos, A.**, 2012, Taschenatlas der Physiologie, Thieme Verlag, Stuttgart, S.336
- [25] **Wall PD**, Pain in the brain and lower parts of the anatomy. *Pain* 1995; 62: 389-93
- [26] **Loeser JD, Treede RD**. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 2008; 137(3): 473-477
- [27] **Morrison RS, Magaziner J, McLaughlin MA, et al.**, The impact of post-operative pain on outcomes following hip fracture. *Pain* 2003; 103: 303-311
- [28] **Torrance N, Elliott AM, Lee AJ et al.**, Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality. A cohort record linkage study. *Eur J Pain*. 2010; 14(4): 380-6
- [29] **Hamill-Ruth RJ, Marohn ML**, Evaluation of pain in the critically ill patient. *Crit Care Clin* 1999; 15: 35-54
- [30] **Williamson A, Hoggart B**, Pain: a review of three commonly used pain rating scales, *J Clin Nurs*. 2005; 14(7): 798-804
- [31] **Storm H, Myre K, Rostrup M et al.**, Skin conductance correlates with perioperative stress. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002; 46: 887-895
- [32] **Colombo R, Raimondi F, Corona A, et al.** Comparison of the Surgical Pleth Index with autonomic nervous system modulation on cardiac activity during general anaesthesia: A randomised cross-over study. *Eur J Anaesthesiol*. 2014; 31(2): 76-84
- [33] **Larson MD, Behrends M**. Portable infrared pupillometry: a review. *Anesth Analg*. 2015; 120(6): 1242-1253
- [34] **Myles PS, Leslie K, McNeil J et al.**, Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363(9423): 1757-63
- [35] **Sandin M, Thörn SE, Dahlqvist A et al.**, Effects of pain stimulation on bispectral index, heart rate and blood pressure at different minimal alveolar concentration values of sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008; 52(3): 420-6

- [36] **Jensen EW, Valencia JF, López A, et al.** Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG-derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014; 58(8): 933-941
- [37] die Webseite des ANI-Herstellers (<https://mdoloris.com/wp-content/uploads/mdoloris-product-brochure-ani-v2.pdf>), entnommen am 16.7.2020, verweist hier auf: **Daccache G, Caspersen E, Pegoix M et al.**, A targeted remifentanal administration protocol based on the analgesia nociception index during vascular surgery. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2017; 36(4): 229-232
- [38] die Webseite des ANI-Herstellers (<https://mdoloris.com/wp-content/uploads/mdoloris-product-brochure-ani-v2.pdf>), entnommen am 16.7.2020, verweist hier auf: **Boselli E, Bouvet L, Bégou G et al.**, Prediction of immediate postoperative pain using the Analgesia Nociception Index: a prospective observational study. *Br J Anaesth.* 2014; 112(4): 715- 21
- [39] Metrodoloris: „Practical information note“ ohne Angabe von Quellen von der Webseite des Herstellers, am 29.5.2014 eingesehen:  
[http://www.mdoloris.com/dossier\\_images/BROCHURES/Physiodoloris/Guides%20Pratiques/EN%20-%20Practical%20information%20note%20Physiodoloris.pdf](http://www.mdoloris.com/dossier_images/BROCHURES/Physiodoloris/Guides%20Pratiques/EN%20-%20Practical%20information%20note%20Physiodoloris.pdf)
- [40] **Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J et al.**, Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput.* 2012; 26(4): 289-94
- [41] **Gruenewald M, Ilies C, Herz J et al.**, Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanal anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2013; 110(6): 1024-30
- [42] **Logier R, Jeanne M, Tavernier B et al.**, Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2006; 1: 4303-6
- [43] **Logier R, De Jonckheere J, Delecroix M et al.**, Heart rate variability analysis for arterial hypertension etiological diagnosis during surgical procedures under tourniquet. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011; 2011: 3776-9
- [44] **Logier R, De Jonckheere J, Dassonneville A.** An efficient algorithm for R-R intervals series filtering. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2004; 6: 3937-40

- [45] **Pichot V, Gaspoz JM, Molliex S et al.**, Wavelet transform to quantify heart rate variability and to assess its instantaneous changes, *J Appl Physiol* 1999, 86: 1081-1091
- [46] entnommen am 24.7.2020 von der Homepage von Mdoloris Medical Systems  
<http://testmdms.lesdigales.org/www/TechnoANI.html>
- [47] **Crews JC, Hilgenhurst G, Leavitt B et al.**, Tourniquet pain: the response to the maintenance of tourniquet inflation on the upper extremity of volunteers. *Reg Anesth.* 1991; 16(6): 314-7
- [48] **Ledowski T, Bein B, Hanss R et al.**, Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anesthesia. *Anesth Analg.* 2005; 101(6): 1700-5
- [49] **Sabourdin N, Arnaout M, Louvet N et al.**, Pain monitoring in anesthetized children: first assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanyl. *Paediatr Anaesth.* 2013; 23(2): 149-55
- [50] **Upton HD, Ludbrook GL, Wing A et al.**, Intraoperative "Analgesia Nociception Index"-Guided Fentanyl Administration During Sevoflurane Anesthesia in Lumbar Discectomy and Laminectomy: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg.* 2017; 125(1): 81-90
- [51] **Brown TE, Beightol LA, Koh J et al.**, Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. *J Appl Physiol.* 1993; 75(5): 2310-7
- [52] **Hirsch JA, Bishop B.** Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol.* 1981; 241(4): H620-9
- [53] **Le Guen M, Jeanne M, Sievert K, et al.**, The Analgesia Nociception Index: a pilot study to evaluation of a new pain parameter during labor, *Int J Obstet Anest.* 2012; 21(2): 146-151
- [54] **Boselli E, Bouvet L, Bégou G, et al.** Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. *Br J Anaesth.* 2014; 112(4): 715-721
- [55] **Abdullayev R, Uludag O, Celik B.** Índice de Analgesia/Nocicepção: avaliação da dor aguda pós-operatória [Analgesia Nociception Index: assessment of acute postoperative pain]. *Rev Bras Anesthesiol.* 2019; 69(4): 396-402

- [56] **Köprülü AŞ, Haspolat A, Gül YG et al.**, Can postoperative pain be predicted? New parameter: analgesia nociception index. *Turk J Med Sci.* 2020; 50(1): 49-58
- [57] **Juckenhöfel S, Feisel C, Schmitt HJ et al.** TIVA with propofol-remifentanyl or balanced anesthesia with sevoflurane-fentanyl in laparoscopic operations. Hemodynamics, awakening and adverse effects. *Anaesthesist.* 1999; 48(11): 807-12
- [58] **Castillo V, Navas E, Naranjo R et al.**, Changes in the concentrations of catecholamines and cortisol in balanced anesthesia and total intravenous anesthesia]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 1997; 44(2): 52-5
- [59] **Sato N, Kawamoto M, Yuge O et al.** Effects of pneumoperitoneum on cardiac autonomic nervous activity evaluated by heart rate variability analysis during sevoflurane, isoflurane, or propofol anesthesia. *Surg Endosc.* 2000; 14(4): 362-6
- [60] **Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S, et al.**, Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. *Anesthesiology.* 2003; 98(1): 34-40
- [61] **Sinnreicha R, Karka JD, Friedlandera Y et al.** Five minute recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age–sex characteristics, *Heart* 1998; 80: 156-162

## **Danksagung**

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Thomas Ledowski - mittlerweile Leiter der Anästhesiologie am Royal Perth Hospital, Perth, Australien - für die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen, herzlichst bedanken. Insbesondere für die Bereitstellung des interessanten Themas, die große Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit, die Ermöglichung zur selbstständiges Zeiteinteilung während der Datenerhebung im windigen Perthsommer, die Unterstützung in der Publikation, die Ermutigungen über all die Jahre "am Ball zu bleiben" sowie die wissenschaftlichen wie freundschaftlichen Gespräche möchte ich meinen Dank aussprechen.

Herrn Prof. Dr. med. Norbert Weiler - akademischer Vertreter der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin an der Universitätsklinik Kiel - danke ich besonders für die freundliche Unterstützung, das Korrekturlesen sowie insbesondere dafür, den Rahmen dieser Arbeit ermöglicht zu haben.

Bei meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte und vielseitige Unterstützung während dieser Arbeit sowie während sämtlicher anderer Projekte, für die Ermutigung zum kritischen und eigenständigen Denken sowie für Zusprüche während zielloser Phasen. Mein ausdrücklicher Dank gilt weiterhin meinem Freund\*innenkreis für anhaltende Inspirationen.

